



TITLE:

# 馬蹄鉄腎に発生した高Ca血症を伴なうAFP産生腎細胞癌の1例

AUTHOR(S):

岡田, 弘; 川端, 岳; 守殿, 貞夫; 石神, 襄次; 中塚, 栄治

---

CITATION:

岡田, 弘 ...[et al]. 馬蹄鉄腎に発生した高Ca血症を伴なうAFP産生腎細胞癌の1例. 泌尿器科紀要 1984, 30(10): 1453-1458

ISSUE DATE:

1984-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118299>

RIGHT:

## 馬蹄鉄腎に発生した高Ca血症を伴うAFP産生腎細胞癌の1例

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：石神襄次教授）

岡田 弘・川端 岳

守殿 貞夫・石神 襄次

国立姫路病院泌尿器科

中 塚 栄 治

A CASE OF RENAL CELL CARCINOMA OF HORSESHOE  
KIDNEY THAT PRODUCED AFP AND CAUSED HYPERCALCEMIA

Hiroshi OKADA, Gaku KAWABATA,

Sadao KAMIDONO and Joji ISHIGAMI

From the Department of Urology, Kobe University School of Medicine

(Director: J. Ishigami)

Eiji NAKATSUKA

From the Department of Urology, National Himeji Hospital

A very rare case of renal cell carcinoma of the horseshoe kidney that produced AFP and caused hypercalcemia is reported. The relationship between this renal cell carcinoma and hypercalcemia was obvious, but the mechanism of hypercalcemia was not revealed.

The presence of AFP in cancer cells was demonstrated using the "ABC" method.

**Key words:** Renal cell carcinoma, Horseshoe kidney, AFP, Hypercalcemia

## 緒 言

Ca 値の測定が普及するにつれ、血清 Ca 値の上昇をともなったとする悪性腫瘍症例の報告が増加している。われわれは、馬蹄鉄腎に発生し、高 Ca 血症をともなった Alpha Feto Protein (AFP) 産生腫瘍と考えられる非常にまれな腎細胞癌の1例を経験したのでその概要を報告する。

## 症 例

患者：58歳の男性，会社役員

主訴：この1年間の約11kgの体重減少と高Ca血症である。

家族歴：父が肝硬変にて死亡，母が糖尿病

既往歴：特記すべきものなし

現病歴：生来健康であったが，1977年の健康診断において，高血圧症，タンパク尿，および尿糖陽性を指

摘された。このころより多飲多尿に気付くも放置していた。1978年より糖尿病の診断のもとに，インスリン注射および食事療法を開始していた。1980年，某人間ドックにて高血圧症，糖尿病，腎機能低下および高Ca血症の診断を受け神戸大学第3内科へ，とくに高Ca血症の精査のため入院した。

入院時現症：体格，栄養は中等度であり，前胸部にPsoriasis vulgarisを認め，右腎を肋骨弓下に2横指触知する。四肢に浮腫などの異常を認めず関節症状もなかった。眼結膜，球結膜に貧血，黄疸なく，心肺にも打，聴診上異常を認めなかった。膀胱部，外性器および前立腺に異常はなかった。

検査成績：

血沈：1時間値 2mm，2時間値 43mm。血液所見：赤血球  $383 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，白血球  $11,900/\text{mm}^3$ ，血色素 11.9g/dl，Ht 37.5%，血小板  $21.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，出血時間 2分30秒，凝固時間 9分30秒。血液生化学的検

査：血清タンパク 5.8 g/dl, (Alb 3.8 g/dl), 総コレステロール 123 mg/dl, T. G. 126 mg/dl, GOT 11 IU/l, GPT 9.1 IU/l,  $\gamma$ GTP 27 IU/l, 総 Bil 0.4 mg/dl (直 Bil 0.1 mg/dl), Acp 78 IU/l, LDH 112 IU/dl, BUN 27 mg/dl, 尿酸 5.9 mg/dl, クレアチニン 2.2 mg/dl, Na 139 mEq/l, K 3.9 mEq/l, Cl 106 mEq/l, Ca 13.1 mg/dl, P 2.7 mg/dl, 尿中 Ca 18.9 mg/日, 尿中 P 281.7 mg/日, 血糖 73 mg/dl, 50 g OGTT で Diabetic Pattern, RA (+), CRP (-), AFP 16,000 ng/ml, CEA 正常範囲内,  $\beta$  HCG 検出できず, プロスタグランディン E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 20Pg/ml, C 末端 PTH 0.340 ng/ml, nephrogenous c-AMP 2.60 nmol/dlGF, 甲状腺ホルモン正常範囲内, %TRP = 54.3%. 便潜血：オルトトリジン(±), グアヤック(-), 尿所見：外観透明, pH 5.0, タンパク(±), ケトン(-), ウロビリノーゲン(正), RBC 0~1/hpf, WBC 0~1/hpf, 上皮(-), 円柱(-), 尿培養：菌陰性, 尿細胞診：class 1~class 2, 腎機能検査：PSP 15分値 6.3%, 30分値 15.2%, 60分値 24.0%, 120分値 44.4%, 心電図上, 左室肥大の所見が認められた。

#### X線学のおよび RI 検査：

胸部単純：第4弓の突出をみるほかは異常所見を認めなかった。胸部断層でも腫瘍陰影などを思わせる所見はなかった。

腎膀胱部単純：脊椎、骨盤に骨変化なく、尿管走行部位および膀胱部に結石陰影を認めなかった。

DIP：造影剤の排泄は不良。Renal axis が腎下方で交わることで馬蹄鉄腎が疑われ、右腎上極に filling defect をみる。

頭部 CT：異常なし

腹部 CT：肝右葉辺縁部とは別に右腎相当部に tumor mass を認める (Fig. 1)。

腹部大動脈造影：血管走行、腎下方で交叉する renal axis および腎影から馬蹄鉄腎と診断された。右腎上極には pooling 像を認め腎の悪性腫瘍が示唆された (Fig. 2)。

選択的右腎動脈造影：右腎上極に hypervascularity をともなった腫瘍陰影が認められる (Fig. 3)。

腹腔動脈造影：Hepatoma や肝硬変を思わせる所見はなかった。

腎シンチ：右腎上部に cold area を認める。

副腎シンチ：両側副腎とも正常であった。

骨シンチ：全身骨への RI 取り込みが増加していたが、あきらかな骨転移像としての所見は得られなかった (Fig. 4)。

全身骨のレントゲン写真にも骨転移を思わせる所見

はなかった。

以上より、馬蹄鉄腎に合併した、腎原発性腫瘍の診断のもとに泌尿器科へ転科、1980年10月13日、全身麻酔下に右片腎摘出術をおこなった。

#### 手術所見

上腹部正中切開により経腹膜的に腎へ到達した。左

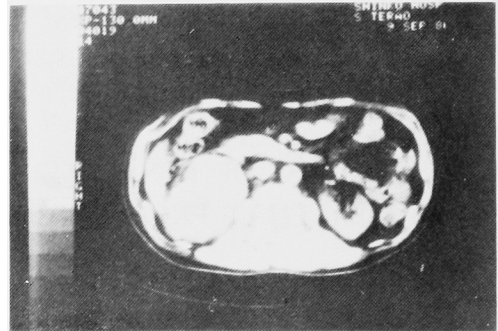


Fig. 1. CT 像

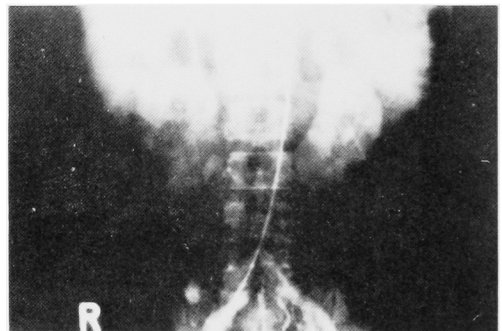


Fig. 2. 腹部大動脈造影時の Nephrogram



Fig. 3. 選択的右腎動脈造影

右腎は峡部をもってつながっており馬蹄鉄腎の所見を得た。腎周囲の脂肪織の血管は怒張し、右腎表面は凹凸不整で石様に硬く腎の実質性の腫瘍と思われた。峡部には、肉眼的にあきらかな腫瘍を疑わせる所見はなかったため、この部分で峡部で離断した。ついで腎茎

血管を結紮切断し右尿管を峡部の下方にて切断し、右片腎を摘出した。腎門部リンパ節、右副腎および肝にはいずれも転移、浸潤を疑わせる所見はなく、また原発性肝腫瘍の疑いもなかった。

病理組織学的所見：

摘出腎の肉眼的所見ではその上極部に腎実質と連続した腫瘍組織を認め、一部に cystic lesion も見られた (Fig. 5)。病理組織学的には、腫瘍細胞は非常に pleomorphism に富みあかるい胞体を有する大型の腫瘍細胞より成る、clear cell type の部分と小さな胞体の dark cell type の部分が混在した renal cell carcinoma であり、clear cell type の腫瘍細胞内には、分泌顆粒と思われるエオジン好性の内容物を有する細胞が散見された (Fig. 6)。

術前、術後の血中 AFP ならびに Ca 値の変動は (Fig. 7) に示すごとく、AFP 値は術後29日目に正常範囲まで漸次低下し、Ca 値は術後2日目で正常値となった。

術後経過：

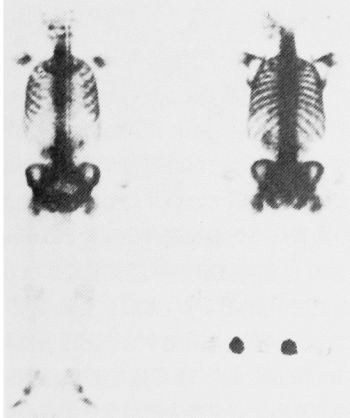


Fig. 4. 骨シンチグラム像

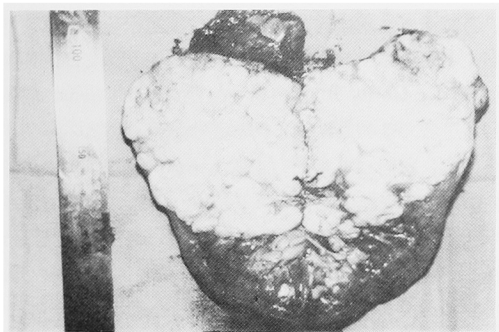


Fig. 5. 摘出腎の剖面

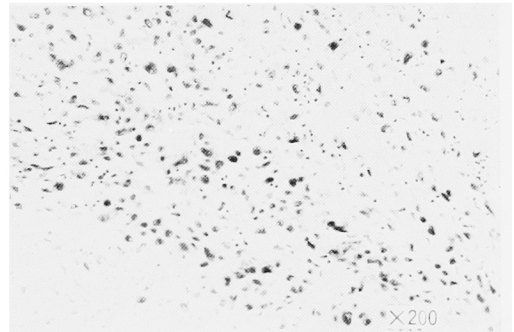


Fig. 6. 摘出腫瘍の組織像

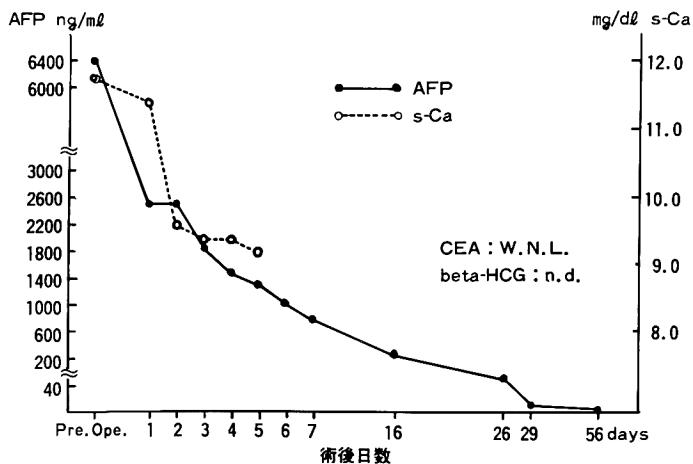


Fig. 7. 術前、術後の血中 AFP と Ca 値の変動

術後は良好に経過し退院後は内科外来にて経過観察していたが、退院後2ヵ月ごろより食欲不振がしだいに増強したため第3内科へ再入院となった。入院後の理学的検査では、180~200/100~120 mmHg 程度の高血圧が存在するほかには特記すべきものはなかった。一般検血は正常、血液生化学的検査では BUN 36 mg/dl, クレアチニン 4.4 mg/dl のほかには異常値はなく、空腹時血糖は 96 mg/dl と糖尿病に関してもコントロールは良好であった。CEA, AFP は検出されなかった。血中 Ca 値も正常範囲内であった。X線学的検査で骨転移や肺転移を疑わせるものはなく、腹部エコーにても肝および左腎に著変はなかった。入院後発作性に収縮期血圧が 220 mmHg を超えるためレニン値およびコルチゾール日内変動を測定したがいずれも正常範囲内であった。さらに高血圧の原因検索をすすめていたが、入院第32病日に突然意識レベルが低下し semicoma となり、頭部 CT にて右視床〜第3脳室におよび cerebral bleeding と診断され、第45病日死亡した。剖検は施行できなかったが、死因は臨床所見などより腎細胞癌の再発が直接原因とは考えられなかった。

Table 1. 高 Ca 血症の成因

1. 骨転移
2. 薬 剤
Vit. D.
Thiazide.
Androgen, Estrogen etc.
3. 疾 患
Sarcoidosis
Milk Alkali 症候群
Hyperthyroidism
Hyperparathyroidism
4. 腫瘍産生物質
PTH
Prostaglandin
Osteoclast(lytic) Activating Factor
Vit. D 様物質

(三橋らの表を改変)

## 考 察

馬蹄鉄腎の発生頻度は Campbell<sup>2)</sup> (1970年) によれば、剖検例の0.25%にみられ、男女比は2:1であり、発見時の年齢は生後2日目から80歳までと広く分布している。馬蹄鉄腎の患者は、その解剖学的特徴により尿流の停滞をきたすことが多く、このため水腎症による疼痛や上部尿路感染症などの二次病変を生じやすい。事実多くの症例は、これらの原因精査中でのX線検査により発見されている。馬蹄鉄腎症例の30%に尿路感染症を、1/5の症例に結石を認めたとの報告があるが、本症例においてはいずれも見られなかった。馬蹄鉄腎の患者は Hydrocephalus や Meningocele などの中枢神経奇形や消化器系および心血管奇形などの泌尿生殖器以外の奇形を合併していることが多いことが知られている<sup>1-3)</sup>。泌尿生殖器の奇形について Boatman<sup>4)</sup> は尿道下裂や停留睾丸が男子の4%に、双角子宮や腔中隔が女子症例の7%にみられたとしている。また10%の症例に重複尿管がみられ、ectopic ureterocele や VUR もみられたと報告している。本症例に関しては以上に示したような奇形はみられなかった。染色体異常との関係では、馬蹄鉄腎が trisomy-18 の患者では20%に、Turner 症候群の患者では60%にみられるとの報告もある。

馬蹄鉄腎に発生した腎腫瘍について武田ら<sup>10)</sup>は本邦22例の報告をまとめ、男女比は16:6、年齢分布は3~74歳、組織型は腺腫9例(41%)、腎盂癌6例(27%)、Wilms 腫瘍3例(14%)、リンパ肉腫、混合腫、粘液のう腫および腎のう腫兼腺癌が各1例と述べている。本症例は馬蹄鉄腎に発生した腎腫瘍では本邦23例目である。

本症例にみられた高 Ca 血症は (Fig. 7) に示すごとく腎摘後2日目には正常値に復しており、腎腫瘍が高 Ca 血症に関係していた可能性を強く示唆している。悪性腫瘍にみられる高 Ca 血症の原因として Ackermann<sup>11)</sup> は骨転移などによる骨破壊によるもの、および腫瘍より分泌される PTH 様物質によるものに大別し、前者は乳癌や multiple myeloma

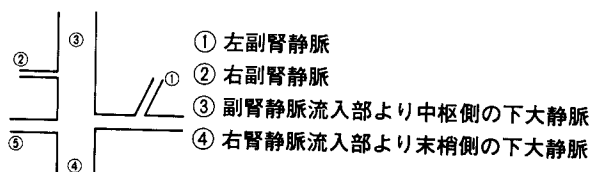


Fig. 8. 静脈造影時の血液サンプリング部位

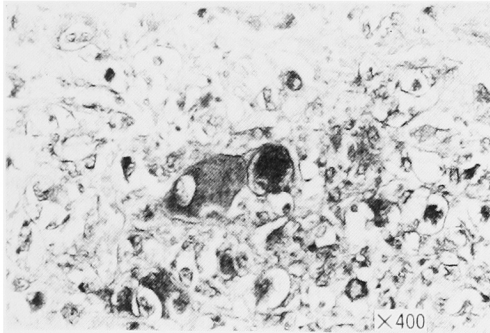


Fig. 9. 摘出腎組織の AFP の局在性

に多く、後者は肺癌や腎細胞癌に多いと述べている。三橋ら<sup>11)</sup>は悪性腫瘍症例にみられる高 Ca 血症の原因を、Table 1 のようにまとめている。ここで三橋が述べている各成因と本症例との関係について検討する。骨転移との関係については、本症例では骨シンチおよび全身の骨の X 線による検索上高 Ca 血症をきたすような骨転移病巣はみられなかった。薬剤によるものについては、高血圧の治療のため Thiazide 系の利尿剤を一時服用していたが入院後休薬していたにもかかわらず高 Ca 血症はつづいていた。

Sarcoidosis, Milk-Alkali 症候群および Hyperthyroidism との関連は病歴、現症およびホルモン検査などより否定的である。原発性副甲状腺機能亢進症の関与については、病歴、身体所見に Hyperparathyroidism を思わせるものがないこと、% TRP は 54.3% と低下しているが、C 末端 PTH は 0.340 ng/ml と正常範囲内であり、原発性副甲状腺機能亢進症で高値を示す<sup>13)</sup> nephrogenous cyclic AMP も正常範囲内であることより否定的である。腫瘍産生物質による高 Ca 血症<sup>12)</sup>がもっとも疑われるが、プロスタグランディンの関与については、血中 PGE<sub>2</sub> は末梢血中および術前の venography 施行時に採血された 5 カ所 (Fig. 8) ともすべて正常範囲内であった。PG を産生する際の一連の反応であるアラキドン酸カスケードの最初の反応を触媒する酵素シクロオキシゲナーゼの阻害剤であるインドメサシンの負荷テストによって、血清 Ca 値に変動がなかったことも、プロスタグランディンの関与を否定するものである。PTH に関しては、末梢血中 C 末端 PTH は正常範囲内であり、PGE<sub>2</sub> と同様に Fig. 8 の 5 カ所で採血したサンプルと末梢血中の C 末端 PTH 濃度に有意差はみられなかった。また、摘出腎の組織抽出液中にも PTH を証明しえなかったことより本症例の腎細胞癌が異所性に PTH を産生していたとは考えられない。しかしながら、異

所性に産生された PTH と副甲状腺由来の PTH とは免疫学的に異種なものであるとする報告も<sup>6)</sup>あり、本症例の高 Ca 血症の原因として現在われわれの測定しえない PTH 様物質の関与も考えられる<sup>5)</sup>。Osteoclast Activating Factor, Vit D 様物質については検討を加えていない。以上より、本症例における高 Ca 血症は三橋の記載する成因の中にその原因を見出すことはできなかった。前述のごとく腫瘍の摘除により高 Ca 血症が是正されたことから、本症例の高 Ca 血症の成因としては、その物質をあきらかにしえないが、なんらかの腫瘍性物質の関与、あるいは腫瘍の刺激により他臓器での Ca 分泌がおこなわれた可能性が推測された。しかし、本腫瘍の摘除により血中 Ca が正常化したことから高 Ca 血症に腫瘍が関連していたことはまぎれもない事実である。

つぎに、血中 AFP は手術直前に 6,400 ng/ml であったものが、手術後 29 日目に正常範囲内に復している。これは、本症例の腎細胞癌が AFP を産生していたことを示唆するものである。そこで、AFP の組織内局在性を知るために、Sternberger らの Peroxidase-antiperoxidase 法 (PAP 法) を改良した Avidin-Biotin-Complex method (ABC method)<sup>8,9)</sup> を用い、抗ヒト AFP 抗体を 1 次抗体とした染色をおこなった (Fig. 9)。clear cell type を示す腫瘍細胞の胞体内に Diaminobenzidin の濃い褐色沈着物が認められた。これより、本症例は、AFP 産生腎細胞癌と診断された。AFP 産生腎細胞癌について著者の調べた範囲内にはまだ報告例はなく第 1 例目と考えられる。

## 結 語

1. 馬蹄鉄腎に発生し、高 Ca 血症をきたした非常まれな AFP 産生腎細胞癌を経験したので報告した。
2. 高 Ca 血症の成因を明確に解明しえなかったが、本症例の腎細胞癌が直接または間接的に高 Ca 血症に関与していることがきわめて強く示唆された。
3. 抗ヒト AFP 抗体を 1 次抗体とした ABC method によって摘出腫瘍組織内に AFP の局在が証明された。

本症例は 1981 年第 31 回中部日本泌尿器科学会総会において報告した。

最後に PTH 測定をしていただいた第 3 内科 Ca グループに深謝いたします。

## 文 献

- 1) Boatman DL, Kolln CP and Flocks RH : Congenital anomalies associated with horseshoe kidney. *J Urol* **107** : 205, 1972
- 2) Campbell MF : Anomalies of the kidney. In Campbell MF and Harrison JH (Eds.). *Urology*: PP 1447~1452, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1970
- 3) Glenn JF : Analysis of 51 patients with horseshoe kidney. *N Engl J Med* **261** : 684, 1959
- 4) Kolln CP, Boatman DL, Schmidt JD and Flocks RH : Horseshoe kidney A review of 105 patients. *J Urol* **107** : 203, 1972
- 5) Sherwood LM: The multiple causes of hypercalcemia in malignant diseases. *N Engl J Med* **303**, No. 24: 1412~1413, 1980
- 6) Stewart F, Horst R, Deftos LJ, Cadman EC, Lang R and Broadus AE: Biochemical evaluation of patients with cancer-associated hypercalcemia. *N Engl J Med* **303** : 1379~1383, 1980
- 7) Ackerman NB, Winer N: The differentiation of primary hyperparathyroidism from the hypercalcemia of malignancy. *Ann Surg* **181** : 226~231, 1975
- 8) Hsu SM, Raine L and Fanger H : A comparative study of the PAP method and avidin-biotin-complex method for the studying polypeptide hormones with radio-immunoassay antibodies. *Am J Clin Pathol* **75** : 734, 1981
- 9) Hsu SM, Raine L and Fanger H : The use of avidin-biotin peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques. A comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem* **29** : 577, 1981
- 10) 武田克治・高本 均・朝日俊彦・松村陽右・大森弘之・馬蹄鉄腎に合併した腎腺癌の1例. *西日泌尿* **41** : 747~752, 1979
- 11) 三橋慎一・日景高志・熊谷 章・平岡 真: 悪性腫瘍に見られた高 Ca 血症について. *西日泌尿* **42** : 589~594, 1980
- 12) 根本良介・森 久・阿部良悦・加藤哲郎: 腎癌に合併した高カルシウム血症の臨床的検討. *臨泌* **35** : 1051~1056, 1981
- 13) 古川洋太郎: 原発性副甲状腺機能亢進症の内科的側面, *ホルモンと臨床* **29** : 1331~1336, 1981

(1984年4月9日受付)